

Station  
B19

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表平11-513037

(43)公表日 平成11年(1999)11月9日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/19		A 6 1 K 31/19
31/00	6 2 5	31/00 6 2 5 G
	6 2 9	6 2 9
	6 4 3	6 4 3 L
31/19	6 0 2	31/19 6 0 2
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く		

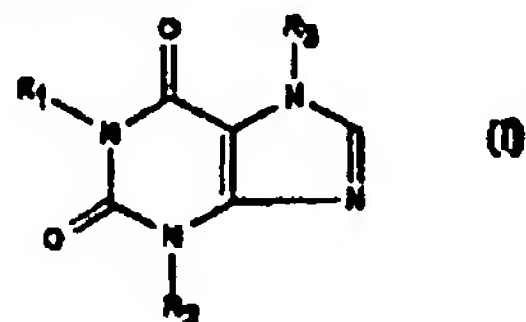
(21)出願番号 特願平10-503550  
(86) (22)出願日 平成9年(1997)6月24日  
(85)翻訳文提出日 平成10年(1998)12月24日  
(86)国際出願番号 PCT/US 97/11206  
(87)国際公開番号 WO 97/49405  
(87)国際公開日 平成9年(1997)12月31日  
(31)優先権主張番号 9613457. 2  
(32)優先日 1996年6月27日  
(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー  
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、  
ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、  
ブラザ  
(72)発明者 リーヴス、ナイジェル ジョン  
イギリス国、サリー、ジーユー16、5ワイ  
イー、フリムリー、サンドリンガム、ウェ  
イ 61  
(72)発明者 リアイ、フランソワ  
フランス国、75018、パリ、リュウ、シャ  
ンピオネ 192  
(74)代理人 弁理士 曾我 道照 (外6名)  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 非ステロイド抗炎症剤およびキサンチン誘導体の組み合わせを含有する局所用ゲル組成物

(57)【要約】

局所用ゲル組成物は、(a)約0.1重量%~約10重量%のプロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、フェナミン酸誘導体、ピフェニルカルボン酸誘導体及びオキシカム、及びおよびそれらの塩から選らばれる非ステロイド抗炎症剤、およびそれらの混合物；(b)約0.1重量%~約10重量%の下記一般式を有するキサンチン誘導体、およびそれらの混合物：



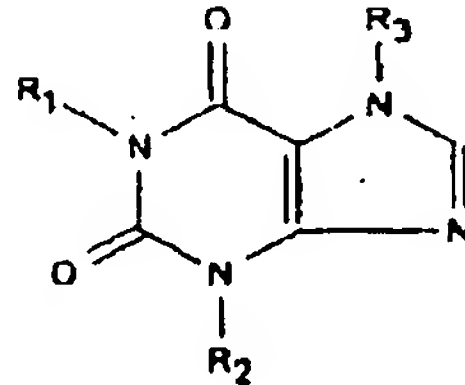
式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は各独立して水素原子、メチル又はエチル基から選らばれ、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の少なくとも2つはメチル又はエチル基である；(c)約0.5重量%~約10重量%のゲル化剤；(d)約5重量%~約60重量%の前記非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体用の共溶剤；および(e)約10重量%~約9

0重量%の水；を含有する。本発明の組成物は高い安定性及び透明性、および鎮痛及び抗炎症活性を提供する

## 【特許請求の範囲】

1. (a) 約0.1重量%～約20重量%の、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、フェナミン酸誘導体、ビフェニルカルボン酸誘導体及びオキシカム、およびそれらの塩から選ばれる非ステロイド抗炎症剤、およびそれらの混合物；

(b) 約0.1重量%～約10重量%の下記一般式を有するキサンチン誘導体、およびそれらの混合物；



式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は各独立して水素原子、メチル又はエチル基から選ばれ、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の少なくとも2つはメチル又はエチル基である；

(c) 約0.5重量%～約10重量%のゲル化剤；

(d) 約5重量%～約60重量%の前記非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体用の共溶剤；および

(e) 約10重量%～約90重量%の水；

を含有する局所ゲル用組成物。

2. 前記組成物が透明である請求項1記載の組成物。

3. 前記プロピオン酸誘導体が、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンプロフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、

アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン又はブクロキン酸、及びそれらの塩、およびそれらの混合物から選ばれる請求項1又は2記載の組成物。

4. 前記酢酸誘導体が、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ジクロフェナッタ、フェンクロフェナック、アクロフェナック、イブフェナック、イソ

キセパック、フロフェナック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック、オキセピナック及びそれらの塩、およびそれらの混合物から選ばれる請求項1又は2記載の組成物。

5. 前記フェナミン酸誘導体がメフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸、トルフェナミン酸及びそれらの塩、およびそれらの混合物から選ばれる請求項1又は2記載の組成物。

6. 前記ビフェニルカルボン酸が、ジフルニサル及びフルフェニサル及びそれらの塩、およびそれらの混合物から選ばれる請求項1又は2記載の組成物。

7. 前記オキシカムが、ピロキシカム、スドキシカム及びイソキシカムそれらの塩、およびそれらの混合物を含有する請求項1又は2記載の組成物。

8. 前記非ステロイド抗炎症剤がプロピオン酸誘導体である請求項1又は2記載の組成物。

9. 前記プロピオン酸誘導体がイブプロフェンである請求項8記載の組成物。

10. 前記キサンチン誘導体が、セオフィリン、カフェイン、セオブロミン、又はそれらの混合物から選ばれる請求項1～9のいずれか1項記載の組成物。

11. 前記キサンチン誘導体がカフェインである請求項1～10のいずれか1項記載の組成物。

12. 前記ゲル化剤が、少なくとも約4000mPa.s、好ましくは10000mPa.sの粘度(Brookfield RVT, Spindle 6, 20rpm)を有する請求項1～11のいずれか1項記載の組成物。

13. 前記ゲル化剤が、カルボキシビニルポリマー、好ましくは約0.05%～約5%のポリアリルスクロース及びポリアリルペンタエリスリトールから選ばれる架橋剤で架橋されたアクリル酸のコロイド性水溶性ポリマーを含有する請求項1～12のいずれか1項記載の組成物。

14. 前記架橋剤が、両親媒性を有する疎水性に変性されたアクリル酸の架橋ポリマーである請求項1～13のいずれか1項記載の組成物。

15. 前記共溶剤が、炭素原子1～6の直鎖及び分岐鎖アルコールから選ばれ、好ましくはエタノールである請求項1～14のいずれか1項記載の組成物。

16. 前記非ステロイド抗炎症剤を約0.1重量%～約1.5重量%、好ましくは約1重量%～約10重量%含有する請求項1～15のいずれか1項記載の組成物。

17. 前記キサンチン誘導体を約0.1重量%～約2.5重量%、好ましくは約1重量%～約5重量%含有する請求項1～16のいずれか1項記載の組成物。

18. 前記ゲル化剤を約0.1重量%～約10重量%、好ましくは約0.5重量%～約5重量%、より好ましくは約0.5重量%～約3重量%含有する請求項1～17のいずれか1項記載の組成物。

19. 前記共溶剤を約5重量%～約30重量%含有する請求項1～18のいずれか1項記載の組成物。

20. 前記メチリサリシレートを約0.1重量%～約2.5重量%含有する請求項1～19のいずれか1項記載の組成物。

21. 前記メントールを約0.1重量%～約20重量%付加的に含有する請求項1～20のいずれか1項記載の組成物。

22. 炎症疾患の治療のために局所適用に適した局所用水性ゲルの形態で薬剤を製造するための、約重量0.1%～約10重量%のイブプロフェンおよび約0.1重量%～約10重量%のカフェインの使用。

**【発明の詳細な説明】**

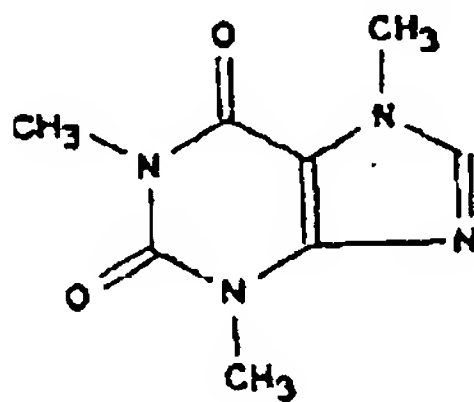
非ステロイド抗炎症剤およびキサンチン誘導体の組み合わせを含有する局所用ゲル組成物

**技術分野**

本発明は局所適用の医薬組成物に関する。特に、本発明は非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体を含有するゲルの形態の局所適用のための医薬組成物に関する。本発明の組成物は鎮痛及び抗炎症に有用である。

**発明の背景**

キサンチン誘導体は医薬組成物での使用について知られている。カフェインはキサンチン誘導体として特によく知られている。カフェイン又は3, 7-ジヒドロ-1, 3, 7-トリメチル-1H-プリン-2, 6-ジオンは下記構造式を有する：



カフェインは単独で、頭痛の治療に静脈用注射として使用されており、また選択された薬剤と組み合わせて使用されている。カフェインが使用されている局所用配合の一つのタイプは局所用ゲルである。皮膚の局所治療用のカフェインを含有する商業的水性ゲル製品はPercutafeine gelであり、Laboratories Pierre Fabre Sante（フランス）,により供給され、4重量%のカフェインを含有し、肥満の治療に使用される。E P - A - 0 1 0 5 6 3 5（Han & Rechrs. 1984年4月18日公開）は酸性抗炎症剤及びキサンチン誘導体を含有する目の刺痛を減少させるための眼炎用水性ゲル組成物に関する。

イブプロフェン（即ち、2-(4-イソブチルフェノール)プロピオン酸）は、鎮痛抗炎症及び下熱活性を有する治療薬として経口で使用するための周知の非ステロイド抗炎症剤である。痛み、例えば頭痛、歯痛および特に、例えばリウマチ病に

おける炎症に関連する場合の治療に、アスピリン（即ち、アセチルサリチル酸）及びパラセタモールの代わりとしてしばしば使用される。また、イブプロフェンは皮膚への局所適用の水性ゲル組成物への使用も知られている。

イブプロフェン及びキサンチン誘導体の組み合わせは医薬組成物への使用技術では公知である。GB-A-2134786 (Sunshine, 1986年5月8日公開) は非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) 鎮痛抗炎症活性剤、例えばイブプロフェンをカフェインと共に含有する経口医薬組成物を開示している。EP-A-0105635 は酸性抗炎症剤、例えばケトプロフェン及びキサンチン誘導体を含有する水溶液、懸濁液又はゲルであることができる眼炎用組成物を開示している。この特許には、キサンチン誘導体及び非ステロイド抗炎症剤を含有する水性ゲル組成物の実施例はない。

カフェインのようなキサンチン誘導体、及び鎮痛又は抗炎症効力を与えるイブプロフェンのような非ステロイド鎮痛／抗炎症剤の組み合わせを含有する皮膚への局所適用の水性ゲル組成物を提供することが望まれている。しかしながら、イブプロフェン及びカフェインタイプの薬剤の両者は水不溶性又は水に非常に低い溶解度を有しているから、安定且つ透明な両者を含有する水性ゲル組成物を配合することは困難である。

従って、本発明の目的は、改良された製品安定性及び透明性を有する、非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体を含有する水性ゲル配合物を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、透明な非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体を含有する水性ゲル配合物を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、このような活性成分の組み合わせにより達成しうる利益を示す、非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体を含有する水性ゲル配合物を提供することにある。

この特許を読む当業者には明らか又は知られるようになる本発明のこれらの又は他の目的及び利益は、以下に記載の本発明により得ることができる。

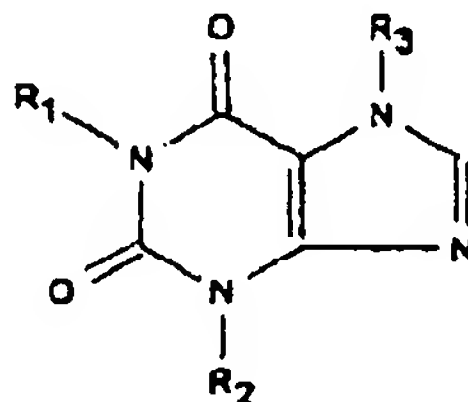
#### 発明の要約



従って、本発明によれば、

(a) 約0.1重量%～約10重量%のプロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、フェナミン酸誘導体、ビフェニルカルボン酸誘導体及びオキシカム、及びそれらの塩、から選らばれる非ステロイド抗炎症剤、およびそれらの混合物；

(b) 約0.1重量%～約10重量%の下記一般式を有するキサンチン誘導体、及びそれらの混合物：



式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は各々独立して水素原子、メチル又はエチル基から選ばれ、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の少なくとも2つはメチル又はエチル基である；

(c) 約0.5重量%～約10重量%のゲル化剤；

(d) 約5重量%～約60重量%の前記非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体用の共溶剤；および

(e) 約10重量%～約90重量%の水；

を含有する局所用ゲル組成物が提供される。

本発明の組成物は鎮痛及び抗炎症活性及び改良された製品安定性及び透明性を示す。

全ての重量及び割合は特記しないかぎり重量当たりである。全ての重量%は特記しないかぎり全組成物の重量当たりである。

#### 発明の詳細な記載

一般に、本発明の組成物は非ステロイド抗炎症剤、キサンチン誘導体、ゲル化剤、非ステロイド抗炎症剤及びキサンチン誘導体用の共溶剤及び水を含む。

本発明の組成物は改良された透明性及び安定性を有するゲルである。この組成物は透明なゲルとして配合されることが好ましい。ゲルに関してここで使用されるように、「透明な」(clear)とは通常の辞書の意味、即ち透過性、不明

隙さがないことであることを意図している。製品の透明性は可視範囲分光光度計を使用して測定することができる。この装置を使用して、サンプルの450nmにおける透過率%は、100%透過率としてのエタノールB100の対照サンプルに対する検量により測定される。本発明のゲル組成物の透過率%値は最初に造られたときに70%を超えることが好ましく、37℃で少なくとも4週間貯蔵した後、80%の透過率を示す組成物が好ましい。

本発明の組成物の第1の必須成分は、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、フェナミン酸誘導体、ビフェニルカルボン酸誘導体及びオキシカム、及びおよびそれらの塩から選らばれる非ステロイド抗炎症剤、およびこれらの混合物である。ここで使用されるように用語「非ステロイド抗炎症剤」とは、医薬用に許容しうる非毒性のそれらの塩を包含し、上記5つの構造上のカテゴリーの1つに属する多くの非麻酔性鎮痛非ステロイド抗炎症化合物を意図している。

ここで定義されるように用語「プロピオン酸誘導体」とは、典型的には直接又はカルボニル官能基を介して環系、好ましくは芳香環系に接合している遊離の $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 基、又はそれらの組み合わせ（場合により医薬的に許容しうる塩基、例えば $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ の形態であることができる）を有する非麻酔性鎮痛／非ステロイド抗炎症化合物を意図している。

ここでの使用に適当なプロピオン酸誘導体としては、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン及びフルプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミナプロフェン、チアプロフェン酸及びブクロキシン酸があるが、これらに限定されない。類似の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連するプロピオン酸誘導体もこのグループに包含されることを意図している。上記化合物のいずれもそれらの医薬的に許容しうる塩、例えばナ

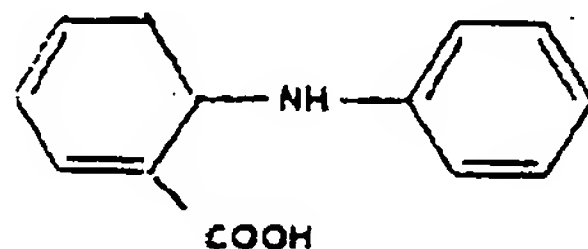
トリウム塩、カリウム塩などの態で 사용할ことができ、このような塩が包含されるつもりであることを当業者は認識するであろう。ここでの使用に特に好まし



いプロピオン酸誘導体としては、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン及びフルプロフェン、特にイブプロフェンである。

ここで使用されるような用語「酢酸誘導体」とは、典型的には直接環系、好ましくは芳香又は複素環系に接合している遊離の $-CH_2COOH$ 基（場合により医薬的に許容しうる塩基、例えば $-CH_2COO^-Na^+$ の形態であることができる）を有する非麻酔性鎮痛／非ステロイド抗炎症剤を意味する。ここでの使用に適する酢酸誘導体の例としては、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、アクロフェナック、イブフェナック、イソキセパック、フロフェナック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック及びオキセピナックがあるが、これらに限定されない。類似の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連する酢酸誘導体もこのグループに包含されることを意図している。

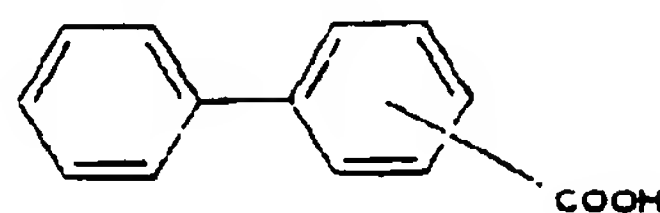
ここで使用されるような用語「フェエナミン酸誘導体」とは、下記の基本構造を有する非麻酔性鎮痛／非ステロイド抗炎症剤である：



このものは種々の置換基を有することができ、その際遊離の $-CH_2COOH$ 基は医薬的に許容しうる塩基、例えば $-COO^-Na^+$ の形態であることができる。ここでの使用に適するフェナミン酸誘導体としては、フェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸、及びトルフェナミン酸があるが、これらに限定されない。類似の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連するフェナミン誘導体もこのグループに包含されることを意図している。フェナミングループの代表的なメンバーとしては、メフェナミン酸、ナトリウムメクロフェナメート（メフェナミン酸、ナトリウム塩）及びフルフェナミン酸がある。

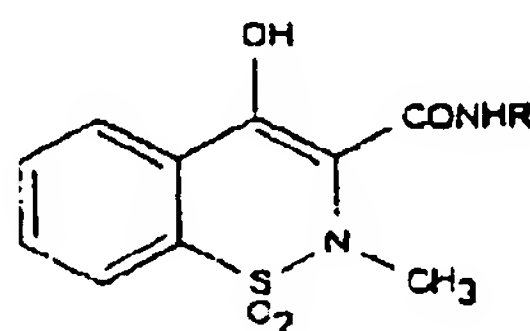
ここで使用されるような用語「ビフェニルカルボン酸誘導体」とは、下記の基

本構造を有する非麻酔性鎮痛／非ステロイド抗炎症剤である：



このものは種々の置換基を有することができ、その際遊離の-COOH基は医薬的に許容しうる塩基、例えば-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>の形態であることができる。ここでの使用に適するビフェニルカルボン酸誘導体としてはジフルニサル及びフルフェニサルがあるが、これらに限定されない。類似の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連するビフェニルカルボン酸誘導体もこのグループに包含されることを意図している。

ここで定義される用語「オキシカム」とは、下記一般式を有する非麻酔性鎮痛／非ステロイド抗炎症剤を意味する：

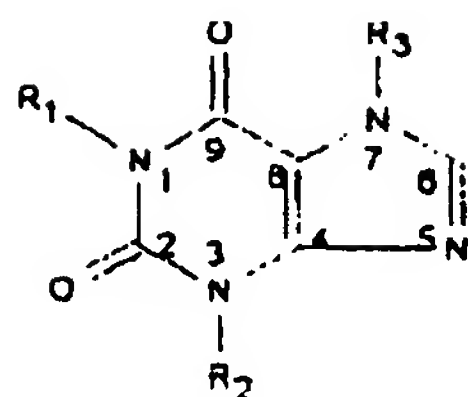


式中、Rはアリール又はヘテロアリール環系である。ここでの使用に適するオキシカムとしては、ピロキシカム、スドキシカム及びイソキシカムがあるが、これらに限定されない。類似の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連するオキシカムもこのグループに包含されることを意図している。

上記非ステロイド抗炎症剤のうち、プロピオン酸誘導体、特にイブプロフェンが本発明の組成物への使用に最も好ましい。

非ステロイド抗炎症剤は、組成物の約0.1重量%～約20重量%、好ましくは約0.1重量%～約15重量%、特に約1重量%～約10重量%のレベルで本発明の組成物中に存在する。

本発明の組成物の第2の必須成分は下記一般式を有するキサンチン誘導体、及びそれらの混合物である：



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は各々独立して水素原子、メチル又はエチル基から選ばれ、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ の少なくとも2つはメチル又はエチル基である。

キサンチン誘導体は一般に、組成物の約0.1重量%～約10重量%、特に約1重量%～約5重量%のレベルで本発明の組成物中に存在する。ここでの使用に特に好ましいものはキサンチンのメチル又はエチル誘導体である。キサンチン誘導体の例としては、1又は3の位置にメチル基を有するセオフィリン、1、3及び7の位置にメチル基を有するカフェイン、3及び7の位置にメチル基を有するセオブロミンがある。鎮痛及び／又は抗炎症活性を高める観点から、カフェインが非ステロイド抗炎症剤と組み合わせるのが好ましい。

本発明の第3の必須成分は本発明の組成物の水性ベースにゲルを形成させるためのゲル化剤である。ゲル化剤は一般に、組成物の約0.1重量%～約10重量%、好ましくは約0.5重量%～約5重量%、より好ましくは約0.5重量%～約3重量%のレベルで本発明の組成物中に存在する。

ここでの使用に適するゲル化剤としては架橋高分子ゲル化剤がある。これらは適当な架橋剤と共に適当なモノマーとの重合又は共重合により得ることができる。

ここでの使用に適するモノマーは不飽和重合性カルボキシル含有モノマーである。ここで使用されるモノマーはモノエチレン性、又はポリエチレン性即不飽和であることができる。このタイプの適当なモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸、エタクリル酸、 $\beta$ -メタクリル酸(クロトン酸)、シス- $\alpha$ -メチルクロトン酸(アンゲリカ酸)、トランス- $\alpha$ -メチルクロトン酸(チプリン酸)、 $\alpha$ -ブチルクロトン酸、 $\alpha$ -フェニルアクリル酸、 $\alpha$ -ベンジルアクリル酸、 $\alpha$ -シクロヘキシルアクリル酸、 $\beta$ -フェニルアクリル酸(桂皮酸)、クマロン酸(o-ヒドロ桂皮酸)、ウムル酸(p-ヒドキシクマロン酸などがある。これらのモノ

ノマーの混合物も使用することができる。

ここでの使用に好ましいモノマーはカルボキシル含有モノエチレン性不飽和モノマー、特にアクリル酸である。

1種以上の上記モノマーと1種以上の他のモノマーから製造される共重合体も、得られる共重合体が本発明の組成物においてゲル化剤として使用するのに安全で且つ有効なかぎり、使用することができる。

ここでの使用に適する架橋剤としては、非ポリアルケニルポリエーテル二官能性架橋モノマー、ポリアルケニルポリエーテル架橋剤及びジオレフィン性非親水性マクロマー架橋剤がある。

適当な非ポリアルケニルポリエーテル二官能性架橋剤としては、ジビニルグリコール、2, 3-ジヒドロキシヘキサ-1, 5-ジエン、2, 5-ジメチル-1, 5-ヘキサジエン、ジビニルベンゼン、N, N-ジアリルアクリルアミド、N, N-ジアリルメタクリアミドなどがある。適当なポリアルケニルポリエーテル架橋剤としては、末端基 $\text{H}_2\text{C}=\text{C}<$ を有する2種以上のアルケニルエーテル基を含有するものがあり、このものは少なくとも4つの炭素原子及び少なくとも3つのヒドロキシル基を有する多価アルコール、例えばポリアリルスクロース、ポリアリルペンタエリスリトールなどをアリルブロミドなどのようなアルケニルハライドでエステル化することにより製造される。適当なジオレフィン性非親水性マクロマー架橋剤としては、約400～約8000の分子量を有するもの、例えばジオール及びポリオールの不溶性ジ-及びポリアクリレート及びメタクリレート、ジイソシアネート-ヒドロキシアリルアクリレート又はメタクリレート反応生成物、及びポリエステルジオール、ポリエーテルジオール、又はポリシロキサンジオールから誘導されるイソシアネート末端プレポリマーとヒドロキシアリルメタクリレートとの反応生成物などがある。

架橋剤は一般にポリマーの約0.05重量%～約5重量%、好ましくは約0.1%～約5重量%、特に約0.75重量%～約2重量%の範囲のレベルで存在する。

ここでの使用に好ましいゲル化剤はカルボキシル含有モノメチレン性不飽和モノマーのポリアルケニルポリエーテル架橋ポリマーである。ここでの使用により

好ましいゲル化剤はアクリル酸のポリアルケニルポリエーテル架橋ポリマーである。ここでの使用に特に好ましい例示的ゲル化剤はアクリル酸のポリアリルサクロース又はポリアリルペンタエリスリトール架橋ポリマーである。このようなポリマーの例としては、B. F. Goodrich Chemical Company で製造され、商品名 Carbopol、例えば Carbopol 934、934P、940、941、974P、980、981 として商業的に入手可能なものがある。ここでの使用に好ましいゲル化剤はアクリル酸のポリアリルサクロース架橋ポリマーである Carbopol 980 である。

また、疎水性に変性されたカルボキシレートモノマー、例えば  $C_1 \sim C_{30}$  アルキル置換カルボキシレート含有モノマー、例えば  $C_1 \sim C_{30}$  アクリル酸（アクリレート）モノマーである。これらは変性ポリマーが両親媒性を有する疎水性に変性され架橋コポリマーを形成するために使用される。アクリル酸と  $C_1 \sim C_{30}$  アルキル置換アクリル酸のコポリマーの例としては、商品名 Carbopol 1342 及び Pemulen TR-1（CTFA 指定アクリレート／10-30 アルキルアクリレート架橋ポリマー）として入手可能なものがある。ポリアルケニルポリエーテル架橋アクリル酸ポリマー及び疎水性に変性された架橋アクリル酸ポリマーの組み合わせもここでの使用に適している。

酸性基含有親水性ゲル化剤を中和することが好ましい。ここでの使用に適する中和剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、モノエタノールアミン、ジエチルアミン、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンがある。ここでの使用に好ましい中和剤はジエチルアミンである。中和剤は約 0.1 重量%～約 5 重量%、好ましくは約 2 重量%～約 5 重量%のレベルで存在することが好ましい。ここでの使用に適した他の中和剤はセルロースの低級アルキルエーテルである。

ここでの使用に適した低級アルキルエーテルはセルロースの複数のヒドロキシル基について同じ又は異なる低級アルキルエーテル基の少なくとも部分的置換体から生ずる。低級アルキルエーテル基は置換基により置換されることができる。このような置換基の好ましい例はヒドロキシル基及びアルカリ金属カルボキシレート基、例えばナトリウムカルボキシレート基である。

場合により置換されたセルロースの低級アルキル基の例は、メチル基、2又は



3の炭素原子を有するヒドロキシ低級アルキル基、及び2又は3の炭素原子を有するカルボキシ低級アルキル基のカルボキシル基の水素原子のアルカリ金属置換から得られるカルボキシレート基であるヒドロキシ低級アルキル基の特定の例は $\beta$ -ヒドロキシエチル及び $\beta$ -ヒドロキシプロピル基であり。カルボキシレート基の特定の例は、カルボキシメチル、カルボキシエチル又は $\beta$ -カルボキシエチル基のアルカリ金属置換から得られるカルボキシレート基である。

セルロースの低級アルキルエーテルの特定の例としては、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロースがある。ここでの使用に好ましいセルロースエーテルはメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

セルロースの低級アルキルエーテルは単独でも、各々他のエーテルとの組み合わせでも、他のゲル化剤と共にでも使用することができる。

ここで使用されるゲル化剤は少なくとも約4000mPa.s、好ましくは100000mPa.sの粘度(Brookfield RVT, Spindle No.7, 20rpm, 20℃未希釈)を有することが好ましい。ここでの使用に好ましいゲル化剤約1,000,000～約4,500,000の平均分子量を有する。

本発明の第4の必須成分はキサンチン誘導体及び非ステロイド抗炎症剤のための共溶剤である。ここでの使用に適する共溶剤としては、水と混和し、キサンチン誘導体及び非ステロイド抗炎症剤の溶解を助ける局所適用に適しているいずれの溶剤をも包含する。適当な共溶剤は炭素原子1～6の直鎖及び分岐鎖アルコール、それらの混合物である。ここでの使用に好ましい共溶剤は炭素原子1～4の直鎖アルコール、特にエタノールである。

溶剤は一般に約5重量%～約60重量%のレベルで存在する。

本発明の組成物は、一般に約10重量%～約90重量%、好ましくは約30重量%～約80重量%、より好ましくは約30重量%～約60重量%の水を含有する。

ゲル組成物は約3～約8、好ましくは約4～約7、より好ましくは約7のpH



及び約 10000～約 50000、好ましくは約 20000～約 40000cpsの粘度(Brookfield RVT, Spindle No.7 20 rpm, 20℃未希釈)を有することが好ましい。

本発明の組成物は幅広い範囲の任意成分を含有することができる。

界面活性剤を本発明の組成物に存在させることができる。ここでの使用に適した界面活性剤としては、アニオン性、カチオン性、ノニオン性、両性及び双性イオン性界面活性剤及びそれらの混合物がある。界面活性剤を存在させる場合は、組成物の約 1 重量%までのレベルが好ましい。

本発明の組成物はクーリング剤、例えばメントールを含有することができる。メントールは、使用する場合は、約 0.1 重量%～約 5 重量%、好ましくは約 1 重量%～約 5 重量%のレベルで組成物中に存在させることが好ましい。

本発明の組成物は付加的に防腐剤を含有することができる。これらは水溶性又は水に可溶な防腐剤、例えば DMDM、Hydantoin、Germall 115、ヒドロベンゾイン酸のメチル、エチル、プロピル及びブチルエステル、Euxyl K400、Bronopol (2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1, 3-ジオール)、ナトリウムベンゾエート、クロロヘキサジエン、ベンザルコニウムクロリド、及び 2-フェノキシエタノール、Cetrimide、カリウムソルベート及びチオメルサルである。本発明に包含される好ましい防腐剤はメチル及びプロピルパラベンである。一般に、約 0.005%～約 0.5%の量が適当であり、約 0.01%～約 0.1%の量が好ましい。

本発明の組成物は、ステロイド、抗生剤、抗感染剤及び抗アレルギー剤、例えば抗ヒスタミン剤、及び組成物の外観及び美感を改変するための他の成分、例えば芳香剤、着色剤などを包含する付加的な治療剤を含有することができる。

下記の実施例は本発明の組成物を説明するものである。

#### 実施例 I-V

	I / %	II / %	III / %	IV / %	V / %
Carbopol 980 <sup>1</sup>	2	3	2	3	2
カフェイン	4	4	4	3	3.8
プロピレングリコール	14.5	14.5	14.5	14.5	13.5
エタノール	25	5	25	30	23
イブプロフェン 38 <sup>2</sup>	5	5	5	5.5	4
ジエチルアミン	3	3.25	3	3	3.5
メタノール	0	3	0	0	0
メチルサリチレート	0	0	3	0	0
水	————— 100にする —————				

1 : B, F, Goodrichから商業的に入手可能

2 : Boots から商業的に入手可能

組成物は次のようにして製造することができる。Carbopol を攪拌しながら水に溶解させ、ついでカフェインを加え、ついでプロピレングリコールを加える。別に、イブプロフェンをエタノールに溶解させ、得られたプレミックスを主バッチに加える。最後にジエチルアミンを素早く加えて要求のゲルを製造する。

メチルサリチレートが最終組成物の一部である場合は、イブプロフェンを加える前にエタノールに加える。メタノールが最終組成物の一部である場合は、主バッチに加える前にメタノールを少量のエタノールに溶解させる。なお、カフェインはジエチルアミンの直前に主バッチに加える。

実施例の組成物は、優れた製品安定性及び透明性、および皮膚に塗布した場合に優れた沈痛性及び抗炎症活性を示す。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 97/11205

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K31/52 A61K31/54 //(A61K31/52.31:19).(A61K31/52.31:195). (A61K31/54.31:52)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database consulted during the international search (names of database and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 105 635 A (ALCON LAB INC) 18 April 1984 cited in the application * claims 1-10, especially claims 1 and 9	1-22
P,Y	WO 96 30022 A (ALCON LAB INC) 3 October 1996 * p.4; p.5, 1.1-4; claims 4-12 *	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in boxes		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the practice or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of issuing of the international search report
12 November 1997		26. 11. 97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 631 ext. 4 Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer  Uiber, P

Form PCT/IS/210 (second sheet) (July 1993)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 97/11205

Patent document used in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0105635 A	18-04-84	US 4559343 A	17-12-85
		CA 1217144 A	27-01-87
		JP 1846167 C	25-05-94
		JP 59073520 A	25-04-84
WO 9630022 A	03-10-96	US 5558876 A	24-09-96
		AU 4980996 A	16-10-96

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

F I

A 6 1 K 31/195  
 31/40  
 31/52  
 31/535  
 31/60  
 47/10  
 47/32

6 0 1  
 6 0 7  
  
 6 0 2  
 6 0 1

A 6 1 K 31/195 6 0 1  
 31/40 6 0 7  
 31/52  
 31/535 6 0 2  
 31/60 6 0 1  
 47/10 G  
 47/32 F

(81) 指定国

EP(AT, BE, CH, DE,  
 DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L  
 U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF  
 , CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,  
 SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S  
 D, SZ, UG, ZW), UA(AM, AZ, BY, KG  
 , KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT  
 , AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,  
 CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F  
 I, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE  
 , KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
 LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M  
 X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE  
 , SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,  
 UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW